

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

UER PITIE - SALPETRIERE

UNIVERSITE PARIS VI

22

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Claude ARNAUD

NE LE 27 SEPTEMBRE 1936 A JUVISY SUR ORGE

Presentée et soutenue publiquement le

1972

CYSTINURIE-LYSINURIE

A PROPOS DE TROIS CAS

PRESIDENT : MONSIEUR J. LAFOURCADE, PROFESSEUR.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

UER PITIE - SALPETRIERE

UNIVERSITE PARIS VI

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Claude ARNAUD

NE LE 27 SEPTEMBRE 1936 A JUVISY SUR ORGE

Presentée et soutenue publiquement le

1972

CYSTINURIE-LYSINURIE

A PROPOS DE TROIS CAS

PRESIDENT : MONSIEUR J. LAFOURCADE, PROFESSEUR.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS
UN PITE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme de Docteur)

Jean-Charles ARNAUD

né le 27 septembre 1898 à Paris 15^e arr.



1915

Exemplaire de la bibliothèque de la Faculté de Médecine de Paris

CYSTINURIE-LYSINURIE

A PROPOS DE TROIS CAS

PRESIDENT : MONSIEUR J. LAFORCADE, PROFESSEUR.

CYSTINURIE LYSINURIE

A PROPOS DE TROIS CAS

à ma famille

à mes Maîtres de l'Externat

à Monsieur le Docteur J.P. HARPEY
Chef de Clinique - Assistant des Hôpitaux

Qui a guidé notre travail dont il
a été le censeur vigilant et souriant.
Qu'il trouve ici l'expression de nos
vifs remerciements.

À Monsieur le Docteur B. CAILLE
Médecin des Hôpitaux

Vous avez bien voulu nous confier
le dossier de l'un de vos malades.
Veuillez trouver ici l'expression de
notre gratitude pour l'enseignement
que vous nous avez prodigué et pour
la bienveillance que vous nous
avez accordée.

à Monsieur le Professeur J. LAFOURCADE
Médecin des Hôpitaux

Vous nous faites le grand honneur
de présider cette thèse.

Nous avons le privilège d'avoir pu
bénéficier de votre enseignement et
de vos encouragements, dans le cadre
d'une équipe à laquelle nous sommes
très attachés.

Nous vous prions de trouver ici
l'expression de notre respectueuse
reconnaissance.

HISTORIQUE

WOLLASTON, en 1810 (55), fait part à la Société Royale de Londres de la découverte d'une nouvelle variété chimique de calcul vésical. Il donne le nom d'oxyde cystique à la substance isolée.

MARCEY, en 1817 (37), reconnaît une maladie familiale.

PROUT, en 1823 (40), découvre les cristaux de cystine dans l'urine.

BERZELIUS, en 1830 (cité par DOUILLET et Coll. : 21), donne le nom définitif de cystine.

NIEMANN, en 1876 (39), récapitule 52 cas recueillis dans la littérature, et grâce à la réaction au sulfure de plomb, découvre que certains sujets, cliniquement indemnes, éliminant des quantités élevées de cystine dans l'urine. Il propose le traitement par alcalinisation des urines.

GARROD, en 1908 (26), formule le concept d'erreur innée du métabolisme, qui sera accepté pendant plusieurs décennies pour cette affection.

Cependant, dès cette époque, on savait que le catabolisme de la cystine est normal chez le cystinurique.

BRAND et CAHILL, en 1935 (6), découvrent le précurseur de la cystéine : la méthionine.

Entre 1929 et 1931, examinant les urines de plus de 10.000 étudiants, LEWIS (32) découvrit chez 18 d'entre eux, soit un pour 600, une élimination élevée de cystine.

La fréquence de la cystinurie était ainsi soulignée.

En 1947, YEH et Coll. (56), par une étude microbiologique, découvrent l'hyperélimination urinaire de l'arginine et de la lysine.

STEIN (51), par analyse physico-chimique confirme ces données et signale l'élimination accrue d'ornithine.

En 1955, HARRIS et Coll. (29), après étude de 21 familles, concluent à l'existence de deux formes de la maladie : la cystinurie récessive et la cystinurie "incomplètement" récessive.

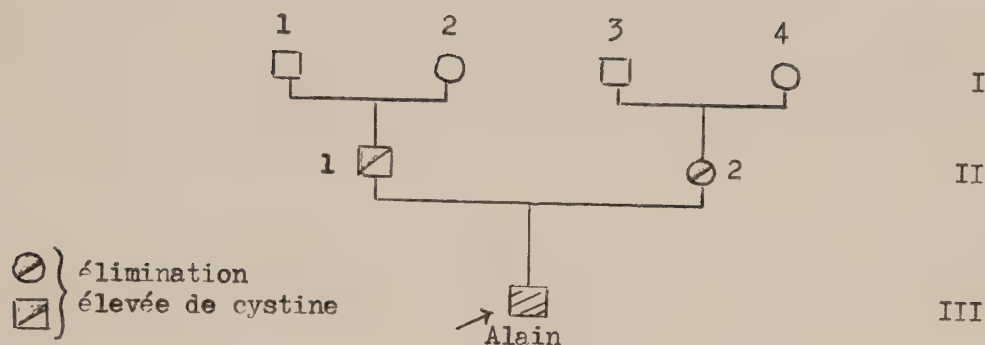
MILNE et Coll., en 1961 (38), rapporte sa découverte d'un défaut d'absorption intestinale des acides aminés basiques : lysine, arginine et ornithine.

Ces résultats sont confirmés quelques années plus tard par MAC CARTHY et Coll. et par THIER et Coll. (34,52), par l'étude directe de la muqueuse jéjunale.

ROSENBERG et Coll., en 1966 (43), proposent une nouvelle classification de la maladie comprenant trois types distincts.

R A P P O R T D E S C A S

M. Alain



Alain est né le 3 Septembre 1949 par accouchement normal au terme d'une grossesse sans incident.

ANTECEDENTS FAMILIAUX :

Le Grand-Père paternel (I-1) aurait éliminé des calculs au décours d'une colique néphrétique ancienne. Ces calculs n'ont pas été analysés.

La Grand-Mère paternelle (I-2) est bien portante.

La Grand-Mère maternelle (I-4) aurait éliminé des calculs à l'issue d'une crise de colique néphrétique.

Le Grand-Père maternel (I-3) est bien portant.

Le Père (II-1) est bien portant. L'examen des urines montre une élimination abondante de cystine. L'urographie intra-veineuse est normale.

La Mère (II-2) est bien portante. Les urines contiennent également une quantité élevée de cystine. Urographie intra-veineuse et urétéro-nyélocraphie sont normales.

Il n'existe pas de consanguinité entre les parents.

Alain est fils unique.

La première partie de cette observation, jusqu'à l'âge de 10 ans, a été rapportée dans la thèse de G. CRAMA : A propos d'un cas de cystinurie familiale - PARIS 1960. n° 237.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

A l'âge de 7 mois, Alain présente le premier symptôme de sa maladie : la survenue brutale d'une rétention d'urine par blocage d'un calcul dans l'urèthre. Le calcul extrait n'est pas analysé.

A 5 ans et demi, nouvelle rétention d'urine lors d'une crise de colique néphrétique. Expulsion spontanée de 32 calculs que l'analyse montre composés de cystine.

L'urographie intra-veineuse révèle un volumineux calcul du bassinet droit. Le traitement par alcalinisation des urines est entrepris avec une dose quotidienne de 10 grammes de bicarbonate de sodium.

A 6 ans, l'enfant mesure un mètre et pèse 14,150 Kgs. (Normale : 114 cm. 20 Kgs) Ce net retard staturo-pondéral est en partie expliqué par la petite taille des ascendants. L'âge osseux est normal.

Il existe une discrète polydipsie et une énurésie.

L'examen clinique est négatif en dehors d'une sensibilité nette des deux fosses lombaires.

Le bilan rénal : urée sanguine et urinaire, épreuve à la P.S.P., clearance de la créatinine, épreuve de dilution : concentration est normale.

Le dosage de la cystine urinaire par la méthode au Nitroprussiate donne les résultats suivants :

Père	:	379 mg par 24 heures
Mère	:	260 mg par 24 heures
Alain	:	245 mg par 24 heures

A 7 ans et demi, nouveau dosage :

Père	:	118 mg par 24 heures
Mère	:	78 mg par 24 heures
Alain	:	580 mg par 24 heures

A 9 ans et demi, le dosage étudie la cystine et la lysine :

	Père	Mère	Alain
cystine	149	128	357
lysine	328	297	1042

A 11 ans, le traitement alcalinisant est interrompu par les parents. Trois mois plus tard, une crise de colique néphrétique droite survient et le traitement par le bicarbonate de sodium est repris.

L'urographie montre à droite un calcul coralliforme occupant le bassinet, et de multiples calculs caliciels. Une intervention est décidée : elle a lieu à l'âge de 12 ans 4 mois.

A l'intervention :

L'exploration révèle un gros rein droit. L'uretère est nettement dilaté, à parois un peu minces mais bien péristaltiques.

On extrait facilement le calcul inférieur qui moulait le bassinet. On extrait ensuite un calcul un peu plus petit situé dans le calice inférieur puis 46 calculs allant de la taille d'une tête d'épingle à celle d'un noyau de cerise.

Une radiographie per-opératoire montre qu'il a été laissé un certain nombre de calculs évalué à une douzaine.

L'intervention ayant déjà duré trois heures, et l'hémorragie avant été importante, on renonce à l'extraction des calculs restants.

On laisse une petite sonde de Pezzer dans le bassinet extériorisée à travers le calice inférieur afin de faire des lavages avec une solution de bicarbonate.

Par la sonde de Pezzer, un lavage quotidien au sérum bicarbonaté est pratiqué pendant trois mois.

Peu après l'intervention, l'énurésie cesse.

Le traitement institué comprend : un régime limitant l'apport de viande à 100 g. par jour. L'alcalinisation des urines est réalisée par la prise quotidienne de un litre d'eau de Vichy et de 10 g. de bicarbonate de sodium.

14 ans : l'urographie montre : un amas de calculs dans le calice inférieur droit ; à gauche un petit calcul caliciel inférieur. La sécrétion des deux reins est bonne.

Après une nouvelle colique néphrétique droite, l'enfant est mis au régime végétarien strict. La prise de bicarbonate de sodium est maintenue.

Une chromatographie des acides aminés urinaires révèle une forte augmentation de la cystine, de la lysine et de l'ornithine.

15 ans : deuxième chromatographie : augmentation importante de la cystine, ornithine, lysine et histidine urinaire.

La chromatographie des urines des parents est subnormale.

15 ans 9 mois : Une chromatographie est identique aux précédentes.

Le régime végétarien est abandonné au profit d'un régime limitant la consommation de viande ou de poisson à 75 g. par jour.

16 ans 5 mois : poids 46 kg, taille 151 cm. (Normale : 167 cm, 57 Kgs)

Une quatrième chromatographie sur papier des urines montre une forte augmentation des acides aminés suivants : cystine, lysine, ornithine, histidine et arginine.

18 ans : poids 51 kg, taille 158 cm.

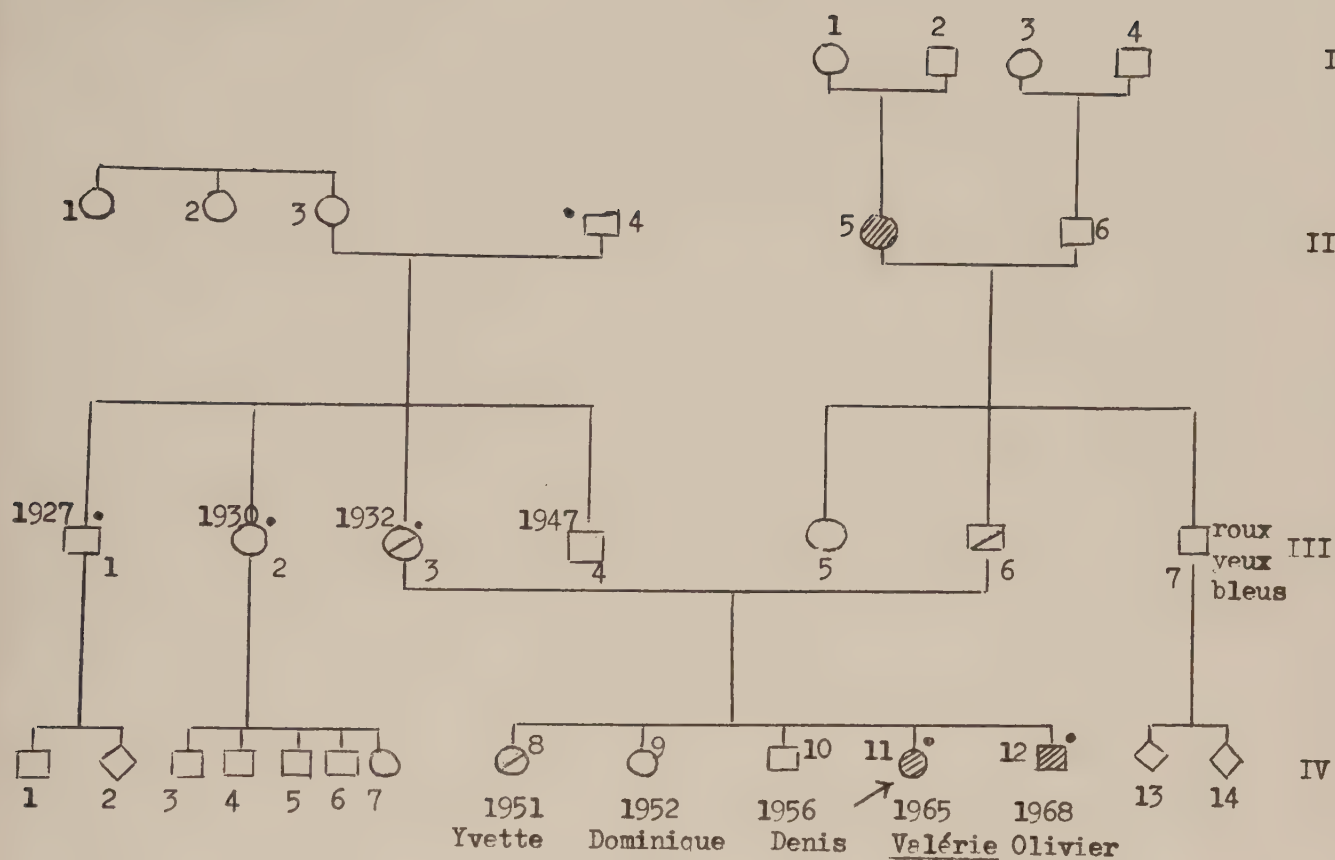
Deux coliques néphrétiques à un mois d'intervalle. Le cliché d'abdomen sans préparation décèle un calcul au pôle inférieur du rein droit.

18 ans 10 mois : colique néphrétique gauche.

19 ans 5 mois : colique néphrétique gauche.

19 ans 9 mois : colique néphrétique gauche.

L'urographie montre : rein gauche augmenté de volume avec augmentation concomitante des cavités. Rein droit de petite taille aux voies excrétrices subnormales, à la valeur fonctionnelle encore conservée.

S. Valérie

Valérie est le quatrième enfant d'une fratrie de cinq.

Elle est née le 12 Mai 1965 par accouchement normal au terme d'une grossesse marquée par une poussée hypertensive au 5ème mois cédant rapidement au régime hyposodé.

Le poids à la naissance est de 4.100 grammes.

ANTECEDENTS FAMILIAUX :

Le frère (IV-10) et les soeurs (IV-8 et 9) sont bien portants.

La Mère (III-3) est âgée de 33 ans à la naissance de Valérie. Elle a été traitée pour une tuberculose pulmonaire à l'âge de 20 ans.

Une urographie intra-veineuse pratiquée à la suite d'une infection urinaire à l'âge de 32 ans est normale.

Un Oncle (III-1) bien portant. Il a eu deux enfants dont l'un (IV-1) est décédé à un an d'une affection broncho-pulmonaire.

Une Tante (III-2) bien portante a 5 enfants (IV-3,4,5,6,7) en bonne santé.

Un Oncle (III-4) bien portant, marié, sans enfant.

La Grand-Mère maternelle (II-3) est hypertendue. Elle a deux soeurs, l'une (II-1) est diabétique.

Le Grand-Père maternel (II-4) est décédé d'un cancer broncho-pulmonaire.

Le Père (III-6) est bien portant.

Une Tante (III-5) est décédée à 30 ans d'un rétrécissement mitral inopérable.

Un Oncle (III-7) bien portant a deux enfants en bonne santé.

Le Grand-Père paternel (II-6) est décédé d'une affection vasculaire cérébrale.

La Grand-Mère paternelle (II-5) a subi à 58 ans une intervention pour l'exérèse d'un calcul urétéral radio-opaque.

Les arrières Grands-Pères paternels sont décédés, l'un (I-4) d'un ulcère gastrique, l'autre (I-2) d'un cancer de la langue.

Les arrières Grands-Mères paternelles (I-1 et I-3) sont mortes de "vieillesse".

Il n'existe pas de consanguinité entre les parents.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Depuis longtemps, l'enfant pousse pour uriner, mais sans douleur. Les mictions sont fréquentes sans polyurie.

2 ans et 2 mois : Brutalement, poussée fébrile à 40°, avec émission d'urines orange foncé et brûlures à la miction.

Le culot urinaire contient de nombreux polynucléaires altérés et quelques hématies. L'uroculture permet d'isoler un colibacille. L'urographie intra-veineuse montre : un calcul coralliforme du bassinet gauche et un calcul vésical ovalaire. La sécrétion est normale à droite, retardée à gauche.

L'enfant est alors hospitalisée dans le Service du Pr. Lefourcade.

L'examen somatique à l'entrée est normal si l'on excepte de nombreuses caries dentaires. Le développement staturo-pondéral (90 cm -11,8 kg) et le développement psycho-moteur sont très satisfaisants.

Examens complémentaires :

Les ionogrammes sanguin et urinaire, la calcémie, la phosphorémie, l'uricémie, l'uricurie, la clearance de l'urée et celle de la créatinine ainsi que l'épreuve de Volhardt sont normaux.

- Culot urinaire : nombreuses cellules épithéliales
 nombreux polynucléaires plus ou moins altérés
 présence de nombreux cristaux de cystine.
- Uroculture : isolement d'un colibacille.
- Débit urinaire/minute : hématies 36.000
 leucocytes 11.800
- La réaction de Brandt est positive.
- La chromatographie des acides aminés urinaires montre une forte augmentation de la cystine, de la lysine, de l'arginine et de l'ornithine.

En attendant l'intervention, le traitement suivant est institué :

Faire boire toutes les deux heures de 7 h. à 19 h. ainsi qu'à 23 h. et 3 h., 150 ml d'eau d'Evian bicarbonatée à 5 g./l, soit 6,75 g. de bicarbonate de sodium par jour.

Le régime diététique est pauvre en : poisson, oeufs, fromages, pois, lait et pain.

2 ans 5 mois : intervention.

Résumé des comptes rendus opératoires :

Tentative infructueuse de lithotritie. Petite taille vésicale verticale. Ablation d'un caillou de la taille d'une prune. Sonde de Pezzer.

Lombotomie gauche. Incision transversale débordant de 3 mm sur les calices supérieur et moyen ; exérèse facile du calcul principal pyélique et d'un calcul qui lui est articulé, correspondant aux deux calculs principaux.

On extrait également trois autres calculs de la taille d'un petit noyau de cerise, ainsi que plusieurs calculins.

Une radio per-opératoire montre la persistance d'un calcul dans le calice moyen et une suspicion de calcul dans le calice inférieur. Exérèse assez difficile du calcul du calice moyen. On ne retrouve rien dans le calice inférieur.

Dans les suites opératoires, installation d'une infection urinaire à protéus nécessitant un traitement par le Nibiol à la dose de 2 comprimés par jour.

Le pH urinaire contrôlé à chaque miction oscille entre 7 à 10.

Un dosage des acides aminés urinaires est effectué à distance de l'intervention.
Il donne les résultats suivants.

Micromoles par vingt quatre heures			
Composé	Valérie	Valeurs normales	Remarques
<u>TAU</u>	22,4	978	Chute importante
Urée	64 300	218 700	
HYP	traces	1	
ASP	7	11	
THR	67,1	84,6	
SER	121	275	
GLUNH ₂	173	212	
GLU	32,6	50,1	
PRO	17,9	traces	
CTT	6,8	traces	
GLY	584	1047	
ALA	91,3	167	
ABU	/	/	
VAL	17,1	55,8	
<u>CYS</u>	1 299	99,8	Augmentation très importante
MET	9,7	11,4	
ILE	26,8	10	
LEU	66,3	42,7	
TYR	39,0	66,6	
PHE	20,9	53,3	
β ALA	14,8	31,0	
β AIB	75,8	191	
δ ABU	57,5	traces	
ETH	43,9	151	
<u>ORN</u>	543	22,1	Augmentation très importante
TRY			
<u>LYs</u>	$\approx$ 4 600	51,8	Augmentation très importante
1 CH ₃ HIS	92,2	1 222	Variations physiologiques
HIS	196	232	
<u>ARG</u>	1 472	21,3	Augmentation très importante

4 ans 8 mois : L'urographie intra-veineuse permet de déceler à droite et à gauche un calcul caliciel.

La quantité de bicarbonate de sodium est élevée à 8 grammes par 24 heures.

S. Olivier

Frère cadet de Valérie.

Né le 4 Novembre 1968 au terme d'une grossesse normale. Accouchement facile par les voies naturelles.

Le poids à la naissance est de 4,700 Kilogs.

3 mois : Une chromatographie séparative des acides aminés urinaires est normale.

7 mois : Deuxième chromatographie des acides aminés urinaires. Il existe une légère augmentation de la cystine. La réaction de Brandt est positive.

11 mois et demi : La chromatographie des acides aminés urinaires révèle une augmentation des acides aminés basiques et des dérivés de la cystéine. La mère signale que l'enfant a souvent soif et qu'il urine beaucoup.

12 mois et demi : Taille 77 cm, poids 8,7 Kg, périmètre crânien : 47 cm. La chromatographie des acides aminés urinaires étant positive, l'enfant est hospitalisé.

Examen à l'entrée : Enfant blond aux yeux bleus. Maigreur marquée, peau flasque, un peu sèche. Le reste de l'examen, y compris l'examen ophtalmologique et oto-rhino-laryngologique, est normal.

Examens complémentaires :

- Hémogramme normal.
- L'ionogramme sanguin et urinaire, l'urée sanguine, la glycémie, la calcémie sont normaux ainsi que le débit minute des hématies.
- Radiographie de l'abdomen sans préparation : R.A.S.

- Chromatographie des acides aminés urinaires :

présence de cystine et d'acides aminés urinaires en quantité importante.

- Réaction de Brandt : positive.

Le traitement alcalinisant est institué avec 2 grammes de bicarbonate de sodium dissous dans 500 ml d'eau d'Evian.

Un dosage des acides aminés urinaires de toute la famille S. donne les résultats suivants : (Pr. JEROME)

Micromoles par gramme de créatinine par 24 heures			
	Cystine	Ornithine lysine	Arginine
Père	283	854	59
→ Mère	1180	3509	176
Dominique	118	104	35
Yvette	590	1281	59
<u>Olivier</u>	1888	5185	210
<u>Valérie</u>	11092	15860	5850
Denis	118	92	24

2 ans 7 mois : Les urines du matin étant acides, la dose de bicarbonate de sodium est portée à 3 grammes par 24 heures.

C L I N I Q U E

Il est primordial de séparer en deux groupes les porteurs de la tare :

- les malades formant des calculs,
- les porteurs sains chez qui la tare se révèle uniquement par une élimination accrue de cystine.

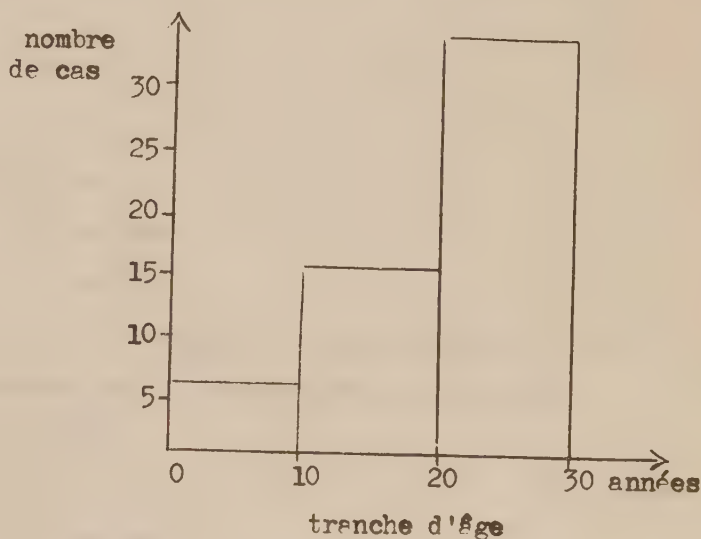
La plupart des données citées plus loin sont extraites de la statistique de BOSTROM et HAMBRAEUS portant sur 92 cas (4).

1 - Signes de début

Par ordre de fréquence décroissante : colique néphrétique, infection urinaire, rétention d'urine, hématurie, émission de calcul, énurésie.

2 - Age de diagnostic

Il est probable que l'âge du diagnostic sera baissé dans les années à venir, quand la maladie sera davantage connue, car l'anamnèse retrouve des signes urinaires apparus avant l'âge de 6 ans dans 90 % des cas.



La découverte d'un cas dans une famille conduit souvent à détecter la cystinurie-lysineurie chez des enfants en bas âge, comme dans le cas de la famille S.

3 - Signes fonctionnels

Colique néphrétique	73 % des malades
Emission de calcul	61 % des malades
Douleurs lombaires	47 % des malades
Dysurie	38 % des malades
Anurie	17 % des malades

4 - Signes objectifs

Gros rein	30 % des malades
Fièvre	38 % des malades
Hématurie macroscopique	38 % des malades
Albuminurie	42 % des malades
Bactériurie	48 % des malades

5 - Signes radiologiques

Les calculs, qu'ils soient de cystine pure, ou mixte, de cystine et d'un sel de calcium, sont radio-opaques et généralement visibles sur le cliché d'abdomen sans préparation.

Le siège du calcul est :

- pyélo-caliciel dans 61 % des cas
- urétéral dans 35 % des cas
- vésical dans 12 % des cas
- uréthral dans 9 % des cas

L'urographie intra-veineuse, permet de préciser le siège du calcul, et de plus, fournit d'utiles renseignements sur le fonctionnement rénal, le retentissement sur les voies urinaires :

- rein muet 28 % des cas
- sécrétion retardée 35 % des cas
- sécrétion diminuée 9 % des cas
- dilatation urétéro pyélo-calicielle 23 % des cas
- dilatation pyélo-calicielle 36 % des cas
- dilatation urétérale 9 % des cas

6 - Anatomie pathologique

Les lésions observées à l'étude microscopique de coupes de parenchyme rénal obtenues par biopsie ou lors de l'autopsie, sont les suivantes, sur 34 cas :

- pyélonéphrite chronique 50 %
- artériosclérose 25 %
- néphrocalcinose 25 %

Ces lésions sont aspécifiques : on retrouve la grande fréquence des infections urinaires.

7 - Diagnostic

Devant toute lithiase de l'enfant, la recherche d'une cystinurie-lysineurie doit être entreprise et au besoin répétée.

Un test de dépistage suivi d'épreuves plus fines est nécessaire au diagnostic positif.

- Dépistage

On utilise généralement la réaction de Brandt au nitroprussiate de sodium, ou la réaction de Sullivan à la beta naphtoquinone.

La limite de sensibilité de la réaction de Brandt est de 200 mg/litre, ce qui peut être insuffisant par suite des variations quotidiennes de l'élimination.

La limite de sensibilité de la réaction de Sullivan est de 70 mg/litre.

Ces réactions ont toutes deux l'inconvénient de ne pas être spécifiques, ne révélant que la présence du groupement R-SH et de donner des taux positifs avec certains médicaments, comme le montrent FARRIAUX et Coll.(22).

N-acétyl-cystéine
pyritinol

N-acétyl DL homocystéine

MUCOMYST

ENCEPHABOL

composant de la THIONCYCLINE

- Diagnostic positif et différentiel

Il est donc nécessaire d'utiliser des méthodes plus fines : chromatographie isolée, ou couplée à l'électrophorèse à haut voltage, dosage à l'aide de chromatographie sur colonne de résine échangeuse d'ions qui permettent d'objectiver le trouble portant sur le groupe d'acides aminés en cause.

8 - Associations morbides

Les observations de sujets présentant, outre la cystinurie-lysinurie, une symptomatologie s'écartant du tableau habituel, sont très rares.

THIRIAR et Coll. (53) rapporte deux cas de cystinurie-lysinurie associée à une arriération mentale.

SEE et Coll. (48) rapporte l'observation d'une cystinurie-lysinurie avec nanisme, dysmorphie faciale, hypoplasie musculaire et retard psycho-moteur chez une enfant née de parents doublement consanguins.

La rareté de ces observations fait que, dans l'état actuel, on peut considérer ces associations morbides comme fortuites.

9 - Evolution

Il est très important d'assurer le diagnostic précoce de la maladie, car la lithiase est la source d'interventions chirurgicales et retentit à la longue sur la fonction rénale.

Sur les 92 sujets étudiés par BOSTROM et HAMBRAEUS, 58, soit près des 2/3 ont subi une intervention pour extraction de calcul. Douze sont décédés en insuffisance rénale, soit plus de un sur dix.

Un diagnostic précoce permettant un traitement bien suivi, semble retarder la survenue de la lithiase et améliorer ainsi le pronostic rénal.

PHYSIOPATHOLOGIE

Lorsque, en 1908, GARROD (26) réétudie les cas de cystinurie-lysinurie, et conclut à une erreur innée du métabolisme, la pathogénie de la maladie était considérée comme relativement simple. On pensait, en effet, à un trouble du catabolisme de la cystéine, celle-ci n'étant pas oxydée à l'état d'anion SO_4^{2-} .

Actuellement, grâce aux nouvelles données obtenues depuis vingt ans par l'utilisation des méthodes fines de séparation et par l'emploi des composés radio-actifs, il semble s'agir essentiellement d'un trouble du ou des mécanismes de transport actif au niveau intestinal et rénal.

Les Troubles Rénaux :

En 1947, YEH et Coll. (56) par des méthodes microbiologiques, découvrent l'association à l'hyper-cystinurie, d'une élimination élevée d'arginine et de lysine.

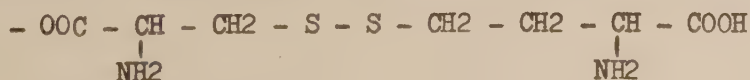
En 1951, STEIN (51) utilisant la chromatographie sur résine échangeuse d'ions, confirme ces résultats et les complète par la découverte d'une hyper-ornithinurie chez cinq cystinuriques atteints de maladie calculeuse.

DENT et ROSE (16) suggérèrent que le mécanisme de réabsorption était en défaut dans la cystinurie-lysinurie.

Un argument décisif fut apporté par l'étude des clearances rénales par DENT et Coll. et ARROW et WESTALL (18, 2).

Alors que chez deux sujets normaux, la clearance de la cystine était de l'ordre de 4 ml/minute, chez deux porteurs de la tare atteints de calculs, le volume de plasma épuré par minute était de l'ordre de 100 ml.

En 1961, FRIMPTER (24) découvre la structure d'un métabolisme soufré présent dans l'urine des cystinuriques : un composé mixte de cystéine et d'homocystéine reliées par un pont disulfure :



Ce composé est retrouvé par la suite dans le plasma des sujets normaux (SCHNEIDER et Coll. 47), on montre son augmentation dans le plasma des cystinuriques.

On observe une relation entre le taux de cystinurie et le taux d'excrétion du composé "mixte", HAMBRAEUS (27).

On a vu plus haut que les premières études de la clearance rénale de la cystine avaient montré une quasi égalité avec celle de l'inuline.

ARROW et WESTALL (2) puis FRIMPTER et Coll. (25) puis CRAWHALL (13), ce dernier dans une série de 9 malades, trouvent un rapport clearance de la cystine égal à 1 ou 2.
clearance de l'inuline

Si l'on admet l'hypothèse d'une défaillance tubulaire totale, avec une fraction de filtration glomérulaire égale à 0,2, on doit trouver une différence de concentration artério-veineuse de cystine égale à 20 %, ce qui n'est pas le cas.

Pour expliquer cette constatation, on avance l'hypothèse que la cystine éliminée provient en partie de la cystéine plasmaticque.

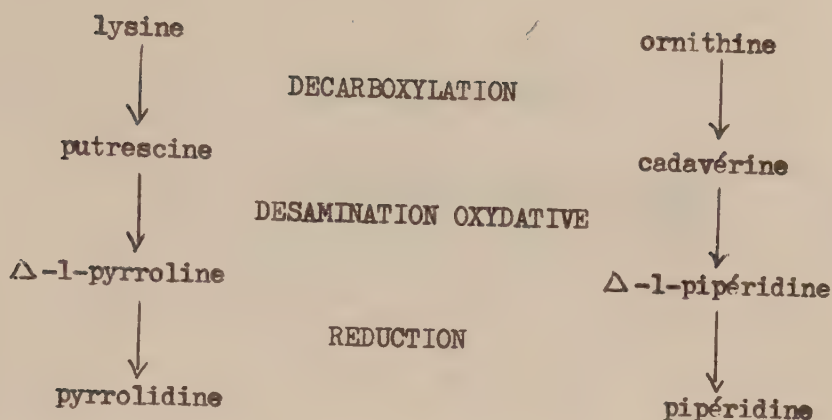
Mais la cystéinémie est de l'ordre du quart de la cystinémie, ce qui ne suffit pas à rendre compte de l'élimination.

Il faut donc admettre que, dans le rein, soit le catabolisme des protéines, soit, l'anabolisme de la cystéine est augmenté.

Les Troubles Intestinaux :

Dès 1929, ROBSON (41) suggère que l'absorption intestinale de la cystine est peut-être défectueuse.

MILNE et Coll., en 1961 (38) appliquent la notion que les bactéries du grêle contiennent des décarboxylases actives sur la lysine et l'ornithine.



MILNE et Coll. au cours d'une épreuve de charge en lysine et ornithine, observent une rapide excrétion urinaire de pipéridine avec un peu de cadavérine et de pyrrolidine chez des cystinuriques.

Une année plus tard, ASATOOR et Coll. (3) montrent que :

- après charge orale, l'argininémie des cystinuriques est inférieure à celle des témoins normaux.
- après charge par voie intra-veineuse, l'argininémie est identique chez les malades et les témoins.
- l'ingestion de lysine augmente l'excrétion fécale d'arginine.
- l'ingestion d'arginine augmente l'excrétion fécale de lysine.

On conclut de ces faits que l'absorption intestinale des acides aminés basiques est réduite et que la compétition entre les composés indique qu'il s'agit d'un mécanisme actif.

MAC CARTHY et Coll. et THIER et Coll. (34, 52) apportent la preuve du déficit d'absorption in vitro en faisant incubier des fragments de jéjunum avec différents acides aminés.

THIER et Coll. (52) donne les résultats suivants :

	Rapport : <u>concentration intra-cellulaire</u> <u>concentration extra-cellulaire</u>		
	Glycocolle	Cystine	Lysine
4 Témoins	5	4,5	13
4 Malades	5	1,2	1,4

En 1966, ROSENBERG et Coll. (43) étudient in vitro la capacité de concentration intra-cellulaire de la muqueuse jéjunale pour différents acides aminés chez 29 témoins et 15 malades cystinuriques.

Les résultats obtenus chez les malades permettent de les diviser en trois groupes :

- 1er groupe : 9 malades

Incapacité d'accumuler la cystine et la lysine dans la cellule intestinale.

- 2ème groupe : 2 malades

Incapacité d'accumuler la lysine, mais concentration intra-cellulaire de cystine double de celle du milieu.

- 3ème groupe : 4 malades

La capacité de concentration intra-cellulaire pour la cystine, la lysine et l'arginine existe, mais à un taux moindre que chez les sujets normaux.

Ultérieurement, ROSENBERG et Coll. (45) par la même technique, obtiennent les résultats suivants :

- L'absorption de la cystéine est normale chez les cystinuriques.

- Il n'existe pas de compétition entre l'absorption de la cystéine et des acides aminés basiques.

L'absorption intestinale de lysine, acide aminé essentiel est donc déficiente chez de nombreux malades (groupes 1 et 2 de ROSENBERG) et devrait se traduire par un retard staturo-pondéral important. Or, il apparaît, COLLIS et Coll. (7), que ce n'est pas le cas. La différence staturo-pondérale entre des témoins et des homozygotes est à la limite de la signification statistique.

Un début de réponse est apporté par l'étude de HELLIER et Coll. (30) qui montre chez un malade, in vivo, que l'absorption de lysine est possible sous forme de dipeptide glyco-colle lysine.

GENETIQUE

La cystinurie-lysinurie est une maladie héréditaire relativement commune. La transmission se fait selon le mode autosomique récessif. Les malades sont homozygotes. Les géniteurs sont hétérozygotes et, très généralement, cliniquement indemnes, bien que certains éliminent des quantités élevées de cystine.

Fréquence de la tare :

Elle demeure mal connue. Selon que l'on adopte les résultats de BOSTROM et TOTTIE (5) ou de CRAWHALL et Coll. (11) qui ont assuré le diagnostic par l'emploi des méthodes fines de chromatographie et d'électrophorèse à haut voltage, la fréquence de la tare serait de :

selon BOSTROM et TOTTIE	1/230
selon CRAWHALL et Coll.	1/25

La maladie présente les caractéristiques d'une maladie autosomique récessive.

- les parents sont très généralement indemnes de la maladie.
- la proportion de sujets atteints est proche de 0,25.

Cependant, on note une prédominance des cas masculins sur les cas féminins :

HARRIS et Coll. (29)	hommes	=	$\frac{18}{8}$	=	0,69
	femmes				
BOSTROM et HAMBRAEUS (4)	hommes	=	$\frac{33}{20}$	=	0,62
	femmes				

DENT et HARRIS (17), puis HARRIS et Coll. apportent une grande contribution à l'étude génétique.

L'étude de HARRIS et Coll. en 1955 (29) est fondée sur la détermination de l'élimination urinaire de la cystine, la lysine et l'arginine chez les malades calculeux et les collatéraux de 27 familles.

Ils démontrent qu'il est possible de regrouper ces familles en deux groupes.

Dans le premier groupe, on détecte :

- des malades ayant une cystinurie très élevée
- des sujets ayant une cystinurie normale.

Dans le deuxième groupe, on ne retrouve pas cette discontinuité. Tous les taux intermédiaires existent entre la cystinurie physiologique et la cystinurie très élevée.

Cependant, entre les homozygotes et les hétérozygotes de ce groupe, l'argininurie permet une séparation.

		Valeurs moyennes en mg/g de créatinine/24 h.		
	Nombre	Cystinurie	Lysinurie	Argininurie
Homozygotes	9	453	1025	689
Hétérozygotes	26	124	191	25
Rapport $\frac{\text{homozygotes}}{\text{hétérozygotes}}$	/	3,7	5,4	28

La comparaison des éliminations urinaires des homozygotes du 1er et du 2ème groupe ne montre par contre aucune différence.

A la lumière de ces résultats, HARRIS et Coll. postulent l'existence de deux gènes anormaux.

- l'un, en combinaison avec l'allèle normal produit un phénotype indiscernable de l'homozygote normal. Il correspond au 1er groupe et HARRIS et Coll. proposent l'appellation "cystinurie complètement récessive".
- l'autre, en combinaison avec l'allèle normal produit un phénotype anormal caractérisé par une élimination exagérée de cystine et de lysine ; l'argininurie et l'ornithinurie restent quasi normales. Lui correspond le 2ème groupe. HARRIS et Coll. proposent l'appellation de "cystinurie incomplètement récessive".

Ces dernières années, les études génétiques ont bénéficié de la découverte du trouble de l'absorption intestinale rapportée par MILNE et Coll. (38) puis par MAC CARTHY et Coll. et par THIER (34, 52).

ROSENBERG et Coll. (43) mesurent la capacité de concentration intra-cellulaire des entérocytes de 15 malades calculeux et de 29 sujets sains vis-à-vis de différents acides aminés.

Les résultats obtenus permettent de classer les 15 malades en trois groupes :

- 1er groupe : 9 malades

Incapacité complète d'accumuler la cystine et la lysine
avec un rapport :

$$\frac{\text{concentration intra-cellulaire}}{\text{concentration extra-cellulaire}} = \begin{array}{cc} \text{lysine} & \text{cystine} \\ = 1 & 1 \end{array}$$

- 2ème groupe : 2 malades

$$\frac{\text{concentration intra-cellulaire}}{\text{concentration extra-cellulaire}} = \begin{array}{cc} \text{lysine} & \text{cystine} \\ = 1 & 2 \text{ ou plus} \end{array}$$

- 3ème groupe : 4 malades

$$\frac{\text{concentration intra-cellulaire}}{\text{concentration extra-cellulaire}} = \begin{array}{ccc} \text{lysine} & \text{cystine} & \text{arginine} \\ = 4,2 & 4,1 & 6,6 \end{array}$$

Enfin, si l'on pratique une épreuve de charge en cystine per os, les sujets du 3ème groupe présentent une flèche de cystinémie retardée tandis que les types 1 et 2 n'ont aucune élévation de la cystinémie.

Si l'on étudie les familles de ces malades, on note que les hétérozygotes du 1er groupe de ROSENBERG appartiennent au 1er groupe de HARRIS. Les hétérozygotes des 2ème et 3ème groupes de ROSENBERG appartiennent à la "cystinurie incomplètement récessive" de HARRIS.

Ces résultats constituent un fort argument en faveur de l'existence de trois types génétiques dans la cystinurie-lysinurie.

L'amino-acidurie des hétérozygotes du type 1 de HARRIS (cystinurie complètement récessive) et de ROSENBERG est normale.

Un hétérozygote éliminant de fortes quantités de cystine, lysine et ornithine appartient au groupe 2 ou au groupe 3 de ROSENBERG.

Cependant, le diagnostic peut être très difficile entre l'état homozygote et l'état hétérozygote puisqu'il existe un chevauchement des taux d'élimination des différents acides aminés (CRAWHALL et Coll. 14).

Dans le cas de la famille S., le problème se pose pour Olivier ; l'évolution de l'amino-acidurie permettra vraisemblablement de confirmer le diagnostic.

De même, le diagnostic de type peut être très difficile puisqu'il a été décrit un cas dans lequel un parent semble être "incomplètement récessif" et l'autre récessif. (ROSENBERG et Coll. 44).

T R A I T E M E N T

1 - TRAITEMENT MEDICAL

Plusieurs méthodes de traitement sont possibles et ont été utilisées :

- 1 - La réduction des apports de protéines. On redoute cependant un ralentissement de la croissance de l'enfant.
- 2 - La réduction privilégiée de l'apport de méthionine, mais la méthionine est un acide aminé essentiel.
- 3 - Un accroissement de la solubilité de la cystine par élévation du pH de l'urine.
- 4 - La prise d'une drogue visant à réduire l'élimination de cystine.

1 - Réduction des apports de protéines

DENT et SENIOR (19) montrent qu'un régime à 40 g. de protéines par jour chez l'adulte ne réduit pas la cystinurie, alors qu'un régime à 20 g. par jour diminue de 20 % la cystinurie.

2 - Réduction de l'apport de méthionine

SMITH et Coll. (49) rapportent qu'un régime pauvre en méthionine abaisse de façon significative la cystinurie de deux malades.

3 - Elévation du pH de l'urine

En augmentant le pH de l'urine au dessus de 7, la solubilité de la cystine est largement augmentée. En effet, à 37° C., la solubilité double si le pH augmente de 7,0 à 7,8, DENT et SENIOR (19).

Il est donc très important, quand on utilise cette méthode, de répartir les prises de bicarbonate de sodium de façon à maintenir le pH urinaire en zone alcaline pendant tout le nycthémère.

L'alcalinisation des urines est associée à une cure de diurèse.

DENT et Coll. (20) rapportent les résultats de ce mode de traitement chez 18 malades suivis pendant 10 ans :

- 6 malades n'ont pas répondu au traitement ou développé de nouveaux calculs.

Cet échec est attribué à l'indocilité des malades.

- Dans quelques cas, la disparition de calculs a été observée.

4 - Diminution de l'excrétion de cystine

Depuis 1963, trois drogues ont été successivement introduites dans le traitement de la cystinurie-lysinurie :

- La pénicillamine (diméthyl cystéine)
- La N acétyl D Pénicillamine
- L'alpha mercapto propionyl glycine.

En 1963, CRAWHALL et Coll. (9) préconisent l'utilisation de pénicillamine dans le but de réduire l'élimination de cystine.

Leur hypothèse s'appuyait sur l'étude des réactions d'échange entre composés reliés par un pont disulfure, réalisée par RYLE et SANGER (46).

Rapidement, on observe que l'action de la pénicillamine ne s'épuise pas et plusieurs auteurs (CRAWHALL et Coll., LOTZ et POTTS, MAC DONALD et FELLERS, MAC DONALD et HENNEMANN, 9, 33, 35, 36) publient les résultats favorables obtenus par ce traitement avec des doses quotidiennes de 1 à 2 grammes de pénicillamine.

Dans ces conditions, on observe les faits suivants :

- diminution de l'excrétion urinaire de cystine.
- diminution de l'excrétion totale de cystéine.
- élimination urinaire d'un composé à pont disulfure cystéine-pénicillamine.
- l'élimination urinaire de la lysine, de l'arginine et de l'ornithine n'est pas modifiée.

Ce traitement a permis la dissolution de calculs dans un délai de 6 mois à un an chez 3 malades sur 9 (CRAWHALL et Coll., 12).

Malheureusement, en même temps que ces résultats favorables sont publiés, des actions secondaires fâcheuses sont rapportées.

L'abandon de la DL pénicillamine au profit de la D pénicillamine n'a pas fait disparaître ces complications.

- Réactions d'hypersensibilité comparée par les auteurs anglo-saxons à la maladie sérique.

Apparition vers le 10^e jour de traitement d'une éruption sur le tronc et les épaules, avec ou sans fièvre, associée à des arthralgies, à des adénopathies et dans quelques cas à une leucopénie et une thrombopénie, voire une agranulocytose (CORCOS et Coll. 8).

- Complications rénales.

Il peut s'agir d'une protéinurie isolée comme d'un syndrome néphrotique au complet, nécessitant l'arrêt du traitement et le recours aux thérapeutiques habituelles. (ADAMS et Coll., ROSENBERG et HAYSLETT, FELTS et Coll., 1, 42, 23).

- Syndrome lupique.

Décrit par HARPEY et Coll. (28), chez une malade atteinte de maladie de Wilson. Après un an de traitement par 3 g. de pénicillamine apparurent : polyarthralgies, péricardite, fièvre, épanchement pleural et un souffle d'insuffisance aortique. La recherche d'anticorps antinucléoprotéines et antinucléaires fut positive (1/500). 6 mois après l'arrêt des corticostéroïdes, le taux d'anticorps antinucléaires était de 1/10.

N acétyl D pénicillamine.

Introduite en thérapeutique dans le but de diminuer la fréquence des effets secondaires de la D pénicillamine, n'a pas confirmé les espoirs mis en elle. (CRAWHALL et WATTS, STOKES et Coll., 15, 50).

Alpha mercapto propionyl glycine.

Utilisée par KING (31) à la dose de 400 mg/24 h., elle a la même efficacité que la D pénicillamine chez 7 malades sans entraîner d'effets secondaires. Ces résultats ont été confirmés par THOMAS et Coll. (54).

Le recul est toutefois insuffisant pour juger de la valeur de ce nouveau traitement.

A la lumière de ces faits, il apparait que la cure de diurèse associée à l'alcalinisation permanente des urines conserve une place de choix dans le traitement médical de la cystinurie-lysineurie.

2 - TRAITEMENT CHIRURGICAL

Comme le soulignent DOUILLET et Coll. (21), la chirurgie doit être prudente et conservatrice et s'intégrer dans un traitement bien conduit qui vise à soulager le malade et à préserver la fonction des reins.

CONCLUSIONS

Nous avons confronté les données de la littérature à propos de trois cas de cystinurie-lysinurie diagnostiqués et suivis dans le Service du Professeur Lafourcade.

La maladie, transmise sur le mode autosomique récessif, frappe les homozygotes.

L'extension des études biologiques a permis d'apprécier à sa vraie valeur la fréquence de la maladie et a conduit à séparer trois modes d'expression biochimique.

Le trouble, qui concerne quatre acides aminés : la cystine, la lysine, l'ornithine et l'arginine, porte selon toute probabilité sur les mécanismes de transport digestifs et rénaux.

Les hétérozygotes, bien que présentant le plus souvent une amino-acidurie quantitativement anormale, ne constituent pas de calculs de l'arbre urinaire.

La maladie se révèle fréquemment, comme dans nos trois observations, par une symptomatologie infectieuse et lithiasique urinaire.

Souvent, la maladie n'est diagnostiquée qu'à l'âge adulte, mais l'anamnèse révèle que le début des troubles remonte à l'enfance.

Le diagnostic est affirmé par la découverte, à plusieurs reprises, de taux d'élimination urinaire très élevés pour les acides aminés en cause.

Si l'on excepte les troubles d'absorption digestive et d'élimination urinaire, les sujets atteints de la maladie sont normaux.

Le pronostic est rénal. Faute d'un diagnostic précoce et d'une surveillance attentive, les malades sont progressivement atteints d'insuffisance rénale chronique.

Le traitement doit avoir pour but de permettre une croissance normale, de prévenir la formation de calculs et d'empêcher la greffe d'une infection.

Le traitement alcalinisant, à condition qu'il soit suivi de façon rigoureuse, conserve une place de choix dans la thérapeutique. Sa bonne tolérance justifie l'instauration du traitement quand le diagnostic est hésitant entre l'état hétérozygote et l'état homozygote.

Le traitement au bicarbonate de sodium peut être relayé par les agents chelateurs. Ces derniers n'ont pas encore fait la preuve de leur parfaite innocuité.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ADAMS D.A., GOLDMANN R., MAXWELL M.H., LATTA H.
Nephrotic syndrome associated with penicillamin therapy of Wilson's disease.
Am. J. Med. 1964 : 36 ; 330.
- 2 - ARROW V.K., WESTALL R.G.
Amino acid clearance in cystinuria.
J. Physiol. London 1958 : 142 : 141.
- 3 - ASATOOR A.M., LACEY B.W., LONDON D.R., MILNE M.P.
Amino acid metabolism in cystinuria.
Clin. Sci. 1962 : 23 ; 285.
- 4 - BOSTROM H., HAMERAEUS L.
Cystinuria in Sweden, VII Clinical, histopathological and medico-social aspects of the disease.
Acta. Med. Scand. 1964 : suppl. 411 ; 1.
- 5 - BOSTROM H., TOTTIE K.
Cystinuria in Sweden, II The incidence of homozygous cystinuria in Swedish school children.
Acta Paediat. Scand. 1959 : 48 ; 345.
- 6 - BRAND E., CAHILL G.F., HARRIS M.M.
Cystinuria II The metabolism of cystine, methionine and glutathion.
J. Biol. Chem. 1935 : 109 ; 69.
- 7 - COLLIS J.E., LEVI A.S., MILNE M.D.
Stature and nutrition in cystinuria and hartnup disease.
Brit. Med. J. 1963 : 1 ; 590.
- 8 - CORCOS J.M., SOLER BECHERA J., MAYER K., FREYDBERG R.H., GOLDSTEIN R., JAFFE I.
Neutrophilic agranulocytosis during administration of penicillamin.
J. Am. Med. Ass. 1964 : 189 ; 265.
- 9 - CRAWHALL J.C., SCOWEN E.F., WATTS R.
Effect of penicillamin on cystinuria.
Brit. Med. J. 1963 : 1 ; 588.
- 10 - CRAWHALL J.C., SCOWEN E.F., WATTS R.W.E.
Further observation on use of D penicillamin in cystinuria.
Brit. Med. J. 1964 : 1 ; 1411.
- 11 - CRAWHALL J.C., SAUNDERS E.P., THOMPSON C.J.
Phenotypes and genotypes in cystinuria.
Ann. Hum. Genet. 1966 : 29 ; 257.

- 12 - CRAWHALL J.C., SCOWEN E.F., THOMPSON C.J., WATTS R.W.E.
Dissolution of cystine stones during D penicillamin treatment of a pregnant patient with cystinuria.
Brit. Med. J. 1967 : 1 ; 216.
- 13 - CRAWHALL J.C., SCOWEN E.F., THOMPSON C.J., WATTS R.W.E.
The renal clearance of amino acids in cystinuria.
J. Clin. Invest. 1967 : 46 ; 1162.
- 14 - CRAWHALL J.C., PURKISS. P., WATTS R.W.E., YOUNG E.P.
The excretion of amino acids by cystinuric patients and their relatives.
Ann. Hum. Genet. 1969 : 33 ; 149.
- 15 - CRAWHALL J.C., WATTS R.W.E.
Some complications observed in the treatment of cystinuria with D-penicillamin and N-acetyl-D-penicillamin.
Postgrad. Med. J. 1968 : 44 ; 8.
- 16 - DENT C.E., ROSE G.A.
Amino acid metabolism in cystinuria.
Quart. J. Med. 1951 : 20 ; 205.
- 17 - DENT C.E., HARRIS H.
The genetics of cystinuria.
Ann. Hum. Genet. 1951 : 16 ; 60.
- 18 - DENT C.E., SENIOR B., WALSHE J.M.
The pathogenesis of cystinuria. II Polarographic studies of the metabolism of sulfur containing amino acids.
J. Clin. Invest. 1954 : 33 ; 1216.
- 19 - DENT C.E., SENIOR B.
Studies on the treatment of cystinuria.
Brit. J. Urol. 1955 : 27 ; 317.
- 20 - DENT C.E., FRIDMANN M., GREEN H., WATSON L.C.A.
Treatment of cystinuria.
Brit. Med. J. 1965 : 1 ; 403.
- 21 - DOUILLET M., BEAUDOING A., BOST M., SALOMON S.
La Cystinurie-lysinurie. A propos de 12 observations.
Ann. Pediat.(Paris) 1970 : 17 ; 260.
- 22 - FARRIAUX J.P., GOOR M., CATELAIN C., ADAM E.
Interférence de certains médicaments sur la réaction de Brand et l'acido-urique.
Ann. Pédiat. (Paris) 1970 : 17 ; 481.
- 23 - FELTS J.H., KING J.S., BOYLE W.H.
Nephrotic syndrome after treatment with D penicillamin.
Lancet 1968 : 1 ; 53.

- 24 - FRIMPTER G.W.
Disulfide of L cysteine and L Homocysteine in urine of patients with cystinuria.
J. Biol. Chem. 1961 : 236 ; P.C. 51.
- 25 - FRIMPTER G.W., HORWITH M., FURTH E., FELLOWS R.E., THOMPSON D.D.
Inulin and endogenous amino acid renal clearances in cystinuria : evidence for tubular secretion.
J. Clin. Invest. 1962 : 41 : 281.
- 26 - GARROD A.E.
Inborn errors of metabolism.
Lancet 1908 : 2 ; 1, 73, 142, 214.
- 27 - HAMBRAEUS L.
Cystinuria en Sweden. Quantitative studies of urinary amino acid excretion in cystinurics.
Acta Soc. Med. Upsal. 1964 : 69 ; 1.
- 28 - HARPEY J.P., CAILLE B., MOULIAS R., GOUST J.M.
Lupus-like syndrome induced by D penicillamin in Wilson's disease.
Lancet 1971 : 1 : 292.
- 29 - HARRIS H., MITTWOCH H., ROBSON E.B., WARREN F.L.
Phenotypes and genotypes in cystinuria.
Ann. Hum. Genet. 1955 : 20 ; 57.
- 30 - HELLIER M.D., PERRETT D., HOLDSWORTH C.D.
Dipeptide absorption in cystinuria.
Brit. Med. J. 1970 : 4 ; 782.
- 31 - KING J.S.
Treatment of cystinuria with alpha mercapto-propionyl-glycine : a preliminary report. With some notes on column chromatography of mercaptans.
Proc. Soc. Exp. Biol. 1968 : 129 : 927.
- 32 - LEWIS H.B.
The occurrence of cystinuria in healthy youngmen and women.
Ann. Intern. Med. 1932 : 6 ; 183.
- 33 - LOTZ M., POTTS J.T.
Quantitation of the effects of D penicillamin therapy in cystinuria.
J. Clin. Invest. 1964 : 43 ; 1293.
- 34 - MAC CARTHY C.F., BORLAND J.L., LYNCH H.J., OWEN E.E., TYOR M.P.
Defective uptake of basic amino acids and L cysteine by intestinal mucosa of patients with cystinuria.
J. Clin. Invest. 1964 : 43 ; 1518.
- 35 - MACDONALD J.E., HENNEMANN P.H.
Stone dissolution in vivo and control of cystinuria with D penicillamin.
New Eng. J. Med. 1965 : 273 : 578.

- 36 - MACDONALD W.B., FELLERS F.X.
Penicillamin in the treatment of patients with cystinuria.
J. Am. Med. Ass. 1966 : 197 ; 396.
- 37 - MARCET A.
An essay on the chemical history and medical treatment of calculus disorders.
London ; 1817.
- 38 - MILNE M.D., ASATOOR A.M., EDWARDS K., LOUGHRIDGE L.N.
The intestinal absorption defect in cystinuria.
Gut. 1961 : 2 ; 323.
- 39 - NIEMANN A.
Beitrag zur lehre von cystinuric bie menschen.
Deutsches Arch. Klin. Med. 1876 : 18 ; 232.
- 40 - PROUT W.
Traité de la gravelle.
Paris ; 1823, p. 278.
- 41 - ROBSON W.
Protein metabolism in cystinuria.
Biochem. J. 1929 : 23 ; 138.
- 42 - ROSENBERG L.E., HAYSLETT J.P.
Nephrotoxic effects of penicillamin in cystinuria.
J. Am. Med. Ass. 1967 : 201 ; 698.
- 43 - ROSENBERG L.E., DOWNING S., DURANT J.L., SEGAL S.
Cystinuria : Biochemical evidence for three genetically distinct diseases.
J. Clin. Invest. 1966 : 45 ; 365.
- 44 - ROSENBERG L.E., DURANT J.C., ALBRECHT I.
Genetic heterogeneity in cystinuria : evidence for allelism.
Trans. Ass. Amer. Physicians 1966 : 79 ; 284.
- 45 - ROSENBERG L.E., CRAWHALL J.C., SEGAL S.
Intestinal transport of cystine and cysteine in man : evidence for separate mechanism.
J. Clin. Invest. 1967 : 46 ; 30.
- 46 - RYLE A.P., SANGER F.
Disulfide inter-change reactions.
Biochem. J. 1955 : 60 ; 535.
- 47 - SCHNEIDER J.A., BRADLEY K.H., SEEGMILLER J.E.
Identification and measurement of cysteine homocysteine mixed disulfide in plasma.
J. Lab. Clin. Med. 1968 : 71 ; 122.

- 48 - SEE G., LEJEUNE J., DAYRAS J.C., RAOUL
Cystinurie-lysinurie avec nanisme, dysmorphie faciale, hypoplasie musculaire
et retard psycho-moteur.
Ann. Pédiat. (Paris) 1970 : 17 : 846.
- 49 - SMITH D.R., KOLB F.D., HARPER H.A.
Management of cystinuria and cystine stone disease.
J. Urol. 1959 : 81 : 61.
- 50 - STOKES G.S., POTTS J.T., LOTZ M., BARTTER F.C.
Mechanism of action of D penicillamin and N-acetyl-D-penicillamin in the
therapy of cystinuria.
Clin. Sci. 1968 : 35 : 467.
- 51 - STEIN W.H.
Excretion of amino acids in cystinuria.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951 : 78 : 705.
- 52 - THIER S., FOX M., SEGAL S., ROSENBERG L.E.
Cystinurie : in vitro demonstration of an intestinal transport defect.
Science 1964 : 143 : 482.
- 53 - THIRIAR M.J., SELIWOWSKI H.B., VIS H.L.
Cystinurie-lysinurie associée chez deux frères à une arriération mentale
et à des anomalies morphologiques et psychiques.
Acta Neurol. Psychiat. Belg. 1968 : 68 : 216.
- 54 - THOMAS J., LEMONNIER A., LEDUC R., CARPENTIER C., LEVILLAIN L., THUONG C.T.,
BALAN A., ABOULKER P.
Essais nouveaux de réduction de la cystinurie.
J. Urol. Nephrol. 1968 : 74 : 977.
- 55 - WOLLASTON W.H.
On cystic oxyde, a new species of urinary calculus.
Phil. Tr. Roy. Soc. London 1810 : 100 : 223.
- 56 - YEH H.L., FRANKL W., DUNN M.S., PARKER P., HUGUES B., GYORGY P.
The urinary excretion of amino acids by a cystinuric subject.
Am. J. Med. Sci. 1947 : 214 : 507.

Vu, le Président de Thèse

M. le Professeur LAFOURCADE

Vu, le Doyen de la Faculté

PITIE-SALPETRIERE

M. le Professeur CASTAIGNE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

